Nachweis von Arzneimitteln mit dem Thermomikro-Abtrenn-Transfer- und Abgabeverfahren nach STAHL

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Michael Bürgel

Saarbrücken

1974

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität des Saarlandes

Direktor: Prof. Dr. med. H.-J. Wagner

Nachweis von Arzneimitteln mit dem Thermomikro-Abtrenn- Transfer- und Abgabeverfahren nach STAHL

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N
zur Erlangung der Doktorwürde

der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
1974

vorgelegt von
Michael Bürgel
geb. am 15. 2. 1943
in Bochum

Dekan: Prof. Dr. med. Jutzler
Referenten: Prof. Dr. med. Wagner
Prof. Dr. med. Pfleger

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 7. 06. 1974

Inhaltsverzeichnis

Seite

A) Einleitung

1. Allgemeines über den Nachweis von Arzneimittelvergiftungen 1
2. Prinzip des T.A.S.-Verfahrens 2

B) Hauptteil

1. Beschreibung des T.A.S.-Verfahrens 3
2. Erläuterung der Versuchsbedingungen 4
3. T.A.S.-Auftragung der ausgesuchten Medikamente 5
   a) Besprechung der Medikamente
   b) Vergiftungsfälle
   c) Dünnschichtchromatographie
4. Beurteilung der Ergebnisse mit Reinsubstanzen 23
5. Nachweis der besprochenen Arzneimittel aus biologischem Material 25
6. Diskussion 35

C) Zusammenfassung 38

D) Literaturverzeichnis 39

E) Lebenslauf 43

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547310_0081

Einleitung:

Mit Todesfällen durch Arzneimittelvergiftungen wird der Gerichtsmediziner ständig konfrontiert. Deshalb ist es wichtig, Methoden zum sicheren und schnellen Nachweis kleiner Mengen von körperfremden Substanzen zu finden. Hierfür werden vor allem chromatographische Verfahren, wie Dünnschicht-, Papier-, Säulen- und Gaschromatographie angewandt. Zur näheren Kennzeichnung der Einzelsubstanz werden spektroskopische Methoden herangezogen, wie Ultraviolett-, Infrarot- und Massenspektroskopie. Der Zeitaufwand für die eigentliche Chromatographie, insbesondere die meistens angewandte Gas- und Dünnschichtchromatographie, beträgt fast immer weniger als eine Stunde (29). Er läßt sich durch die Wahl entsprechender Schichten und Fließmittel verkürzen. Vor dem Auftragen des Extraktes auf die D.C.-Platte sind zum Aufbereiten eines Organteiles eine Reihe von Arbeitsgängen notwendig, die oft mehr Zeit in Anspruch nehmen als der eigentliche Chromatographievorgang selbst. Es wurde versucht, den Zeitaufwand einzelner Operationen aufeinander abzustimmen und zu reduzieren. Wenn man die einzelnen Vorbereitungen zur Chromatographie gliedert, so kommt man bei Organuntersuchungen zu dem Ergebnis, daß vordringlich folgende Probleme zu lösen sind:

1. Verkürzung der Extraktionszeit,
2. Quantitatives Extrahieren der Wirkstoffe oder zumindest annähernd quantitatives Extrahieren in dem Verhältnis, in dem die einzelnen Substanzen in den Organen vorliegen.
3. Vermeiden des Herauslösens von Begleitstoffen, die später die Chromatographie und insbesondere die Identifizierung stören.
4. Vermeidung von Destillationen, Ausschüttelungsvorgängen und weiteren Zwischenreinigungsstufen.

Ein Versuch, die angedeuteten Probleme zu lösen, stellt das T.A.S.-Verfahren (T.A.S. = Thermo-mikro-Abtrenn-und Abgabeverfahren von Substanzen nach Stahl) dar. Es erfüllt einen großen Teil der eingangs gestellten Forderungen. Der Zeitaufwand für den Extraktionsprozeß und das Auftragen auf die D.C.-Platte ist geringer als bei den bisherigen Verfahren. Ein weiterer Vorteil ist die Reduzierung der Einwaage von beispielsweise 10 g auf 500 mg und weniger.

Prinzip des T.A.S.-Verfahrens:

Einige Milliliter der zu untersuchenden Substanz werden beim T.A.S.-Verfahren in die Spezialglaspatrone, deren eines Ende zu einer Kapillare verjüngt ist, gegeben (27). Die so gefüllte und mit einer Halte- und Dichtungsklammer (HD-Klip) verschlossene Patrone, wird in den auf eine bestimmte Temperatur erhitzten T.A.S.-Ofen eingeschoben. Durch den Verdampfungsvorgang treten die flüchtigen Substanzen nun in Form eines feinen Dampfstrahles aus und gelangen so auf die unmittelbar vor der Kapillarspitze gestellte D.C.-Platte. Nach 30 bis 90 Sekunden ist der Aufdampfvorgang beendet. Anschließend wird die Patrone herausgenommen, die D.C.-Platte zum nächsten Startpunkt hingeschoben und die nächste T.A.S.-Patrone in den Ofen gegeben.

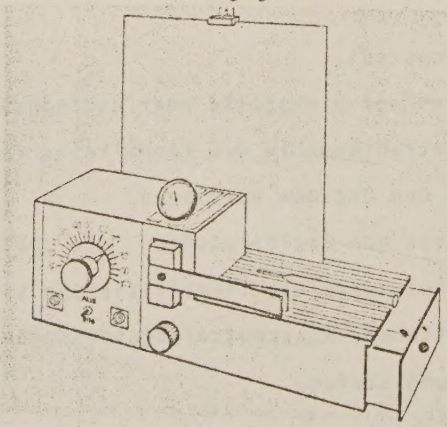

Abbildung 1: Seitenansicht des T.A.S.-Ofens

Hauptteil:

Um den T.A.S.-Ofen auf seine praktische Verwendungsfähigkeit in der Rechtsmedizin zu prüfen, wurden folgende Pharmaka, denen in der forensischen Medizin eine größere Bedeutung zukommt, getestet:

Aus der Gruppe der Phenothiazine: Promethazin und Promazin.
Aus der Gruppe der Thioxanthenderivate: Chlorprothixen.
Aus der Gruppe der Epine (mit siebengliedrigem Ringsystem): Imipramin und Chlordiazepoxid.
Aus der Gruppe der Rauwolfia Alkaloide: Reserpin.
Aus der Gruppe der narkotisch wirkenden p-Amino-Benzoesäuren: Procain.
Aus der Gruppe der Pyrazolone: Phenazon.
Aus der Gruppe der Purinkörper: Coffein.

Beschreibung des T.A.S.-Verfahrens:

Es soll geprüft werden, ob die vorher erwähnten Substanzen unzersetzt mit Hilfe des T.A.S.-Verfahrens transferierbar sind.
In der gleichen Versuchsreihe soll die zum Transfer optimale Temperatur ermittelt werden, d. h., die Temperatur, bei der die größte Substanzmenge unzersetzt transferiert wird.
Ferner soll bei der optimalen Temperatur der Einfluß der Verweilzeit der Probe im T.A.S.-Ofen auf die Menge der transferierten Substanz untersucht werden. Dazu wird je eine bestimmte Substanzmenge (50 µg) bei den im T.A.S.-Verfahren üblichen Temperaturen 200°, 250° und 300° C auf die D.C.-Platte transferiert. Neben diesen drei Startpunkten werden zum Vergleich 10, 20, 30, 40 und 50 µg in Lösung aufgetragen und in einem geeigneten Fließmittel entwickelt.

Nach Detektion der Substanzzonen werden die Zonen der Chromatogramme, die durch T.A.S.-Auftragung erhalten worden sind, mit denen der mitchromatographierten Reinsubstanz verglichen. Treten bei den Chromatogrammen der T.A.S.-Auftragung noch andere Substanzzonen als die der Vergleichslösung auf, so wird auf teilweise Zersetzung geschlossen. Wenn die Chromatogramme der T.A.S.-Auftragung Zonen zeigen, bei denen der hRf-Wert nicht mit der Vergleichslösun g übereinstimmt, wird auf vollständige Zersetzung geschlossen; d. h., diese Substanzen sind zum T.A.S.-Transfer nicht geeignet, sofern man nicht genau die Pyrolyseprodukte identifizieren kann.

Aus der Größe und Farbintensität der Zonen auf den Chromatogrammen, die durch T.A.S.-Auftragung erhalten worden sind, kann man beim Vergleich mit den Zonen der mitchromatographierten definierten Substanzmengen ungefähr abschätzen, bei welcher der drei gewählten Temperaturen die größte Substanzmenge und wieviel ungefähr transferiert worden ist. Die auf diese Weise ermittelte günstigste Temperatur für das T.A.S.-Verfahren wird bei den späteren Organuntersuchungen gewählt.

Versuchsbeschreibung:

Es wird eine 1%ige Lösung der zu untersuchenden Substanz hergestellt. Bei der Suche nach der optimalen Temperatur wird je eine Aluminiumkartusche mit ein - zwei Körnchen (wasserdampfgesättigtes Molekularsieb ø 3 - 5 mm), 40 - 50 mg als Treibmittel gefüllt; darauf wird ein Glaswattebausch (20 - 30 mg) gegeben. Darauf wird mit einer Mikroliterpipette 5 µl einer 1%igen Substanzlösung entsprechend 50µg aufpipettiert. Die so präparierte Kartusche wird in eine T.A.S.-Patrone gegeben, die dann in den auf 200° C

erhitzten T.A.S.-Ofen gebracht wird. Die Verweildauer beträgt 90 Sekunden. Nach Verschieben der D.C.-Platte um 1,5 cm nach links wird die zweite Kartusche 90 sec. lang in den T.A.S.-Ofen geschoben, der nun auf 250° C erhitzt worden ist. Nach Verschieben der D.C.-Platte um abermals 1,5 cm nach links,wird die dritte Patrone in den auf 300° C erhitzten Ofen gebracht. Der Abstand D.C.-Platte /T.A.S.-Patrone wird auf 1 mm eingestellt.

Um den Einfluß der Verweilzeit auf die bei der optimalen Temperatur transferierte Substanzmenge zu ermitteln, wurden 50 µg, in der gleichen Weise wie vorher beschrieben, im T.A.S.-Ofen transferiert. Nach je 30 Sekunden wurde jedoch die D.C.-Platte um 1,5 cm nach links verschoben. Man kann dann nach dem Chromatographiervorgang die Zeit ermitteln, nach der die gesamte transferierte Substanzmenge sich auf dem Startpunkt der D.C.-Platte befindet.

Atosil(R)

WHO.: Promethazin

WHO.= Internationaler, von der World Health Organisation festgelegter Kurzname

Bst.: 10-[2-Dimethylamino-propyl]-phenothiazin (Hydrochlorid) (13)

Bst.= Chemische Bezeichnung nach Beilstein

Konsistenz: Weißes, in der Luft unbeständiges Pulver

Schmelzpunkt: 221° - 225° C

Dosis: 50 mg/die (5)

Toxizität: bei oraler Applikation 200 mg/kg

LD_{50} oral bei Ratten 480 mg/kg Körpergewicht (31)

Vergiftungen:

In der Literatur wird unter anderem von SCHEBEK die Vergiftung

eines 3 1/2jährigen Kindes mit unbekannten Mengen Atosil(R) beschrieben (25).

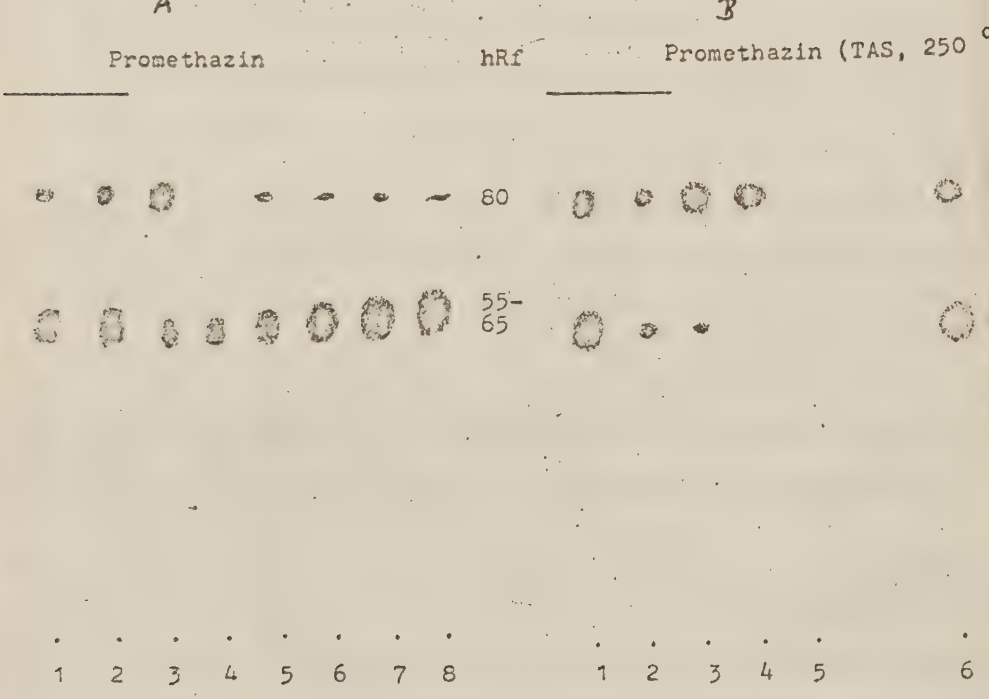

Abbildung 2: Dünnschichtchromatogramme von Promethazin

A) T.A.S.-Auftragung zur Ermittlung der optimalen Temperatur.

B) T.A.S.-Auftragung bei der optimalen Temperatur zur Ermittlung der günstigsten Verweilzeit.

I) Auftragungen:

A) 1) T.A.S. 200° C 90 sec., 50µg

2) T.A.S. 250° C 90 sec., 50µg

3) T.A.S. 300° C 90 sec., 50µg

4) 1 µl	1%ige Lösung der Reinsubstanz in Methanol	10 µg
5) 2 µl		20 µg

6) 3 µl		30 µg
7) 4 µl	1%ige Lösung der Reinsubstanz in Methanol	40 µg
8) 5 µl		50 µg

B) 1) T.A.S. 250° C 30 sec.,
2) T.A.S. 250° C + 30 sec.
3) T.A.S. 250° C + 30 sec.
4) T.A.S. 250° C + 30 sec.
5) T.A.S. 250° C + 30 sec.
6) 1%ige Lösung in Methanol, 5 µl (= 50 µg)

II) Schicht (stationäre Phase): Kieselgel F_{254} (Merck) Fertigplatte

III) Fließmittel (mobile Phase): Aceton-Dioxan-Ammoniak 25 proz. (35 63 2) KS, 10 cm

IV) Nachweis: 1) UV_{254} nm fluoreszenzmindernde Zonen

Auswertung:

Auf den Chromatogrammen A 1, 2, 3 erkennt man, daß bei allen drei Temperaturen im hRf-Bereich (60 - 65) eine Zone auftritt, die den gleichen hRf-Bereich hat wie die Substanzen der Lösung, die als Vergleich mitchromatographiert worden ist (A 4 - 8).
Ferner sieht man im hRf-Bereich (80) bei zunehmender Temperatur ein Zersetzungsprodukt in größeren Mengen. Geringe Spuren dieser Zersetzungsprodukte sind auch schon bei den Reinsubstanzen nachweisbar. (Vergleiche A 4 - 8). Aus den Chromatogrammen A 1 - 3 ergibt sich bei der T.A.S.-Auftragung eine optimale Temperatur von 250° C. Bei der Ermittlung der optimalen Verweildauer (Abb. B) sieht man, daß nach 90 sec. die gesamte transferierbare Substanz auf die D.C.-Platte aufgedampft ist.

Beim Vergleich des Chromatogramms der T.A.S.-Auftragung mit dem Chromatogramm der definierten Substanzmenge ergibt sich, daß die Zonengröße der transferierten Substanz (T.A.S. 250° C) mit derjenigen von 20 µg ungefähr übereinstimmt. Folglich werden bei der optimalen T.A.S.-Temperatur circa 40 % der ursprünglich eingesetzten Substanzmenge auf die D.C.-Platte transferiert.

Verophen(R)

WHO.: Promazin

BST.: 10 - [3Dimethylamino-propyl] -phenthiazin-Hydrochlorid

Konsistenz: weißes, leicht hygroskopisch, kristallines Pulver

Schmelzpunkt: 177 - 181° C

Dosis: bis 1 g/pro die

Toxizität: 15 - 150 mg/kg Körpergewicht

Vergiftungen:

Aus der Vielzahl der in der Literatur angegebenen Vergiftungsfälle seien als Beispiel zwei herausgenommen. Der eine Patient nahm 4 g und verstarb, während der andere 1,25 g Verophen(R) nahm und nach zwei Tagen beschwerdefrei war (3) (20).

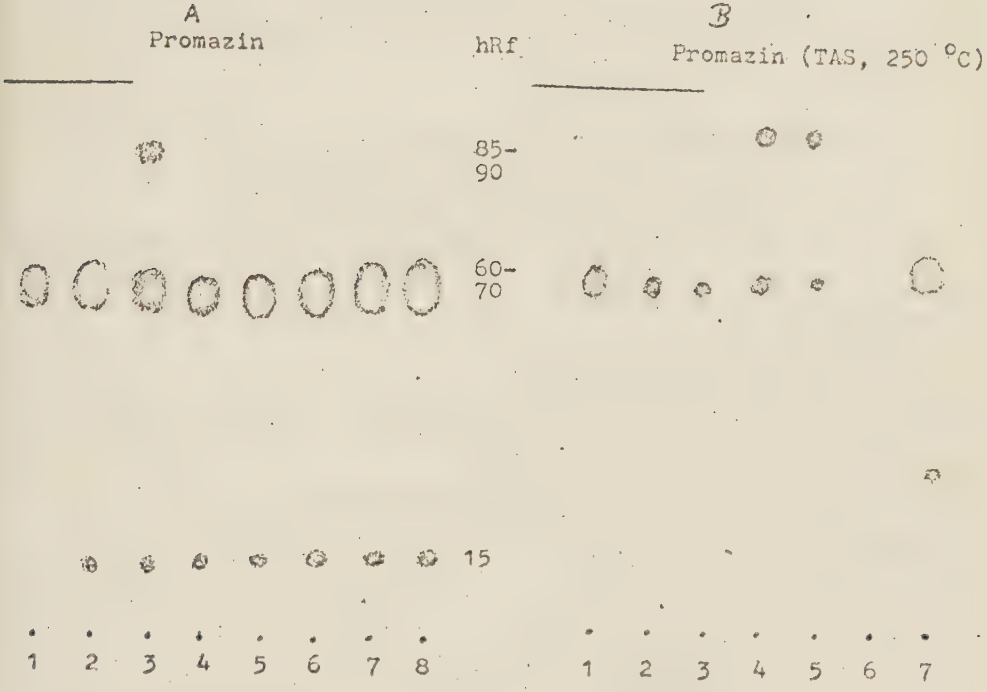

Abbildung 3: Dünnschichtchromatogramm von Promazin

A) T.A.S.-Auftragung zur Ermittlung der optimalen Temperatur.

B) T.A.S.-Auftragung bei der optimalen Temperatur zur Ermittlung der günstigsten Verweilzeit.

Es gelten die auf den Seiten 6 und 7 erwähnten Standardbedingungen mit Ausnahme des Fließmittels Benzol-Dioxan-Aceton und Ammoniak 25 proz, (50 20 28 2)

Beschreibung der D.C.-Platte:

Man erkennt auf den Chromatogrammen A 1 - 3 der T.A.S.-Auftragung, daß die Substanz bei 200° und 250° C unzersetzt transferierbar

ist. Bei 300° C sieht man im hRf-Bereich (85 - 90) eine Zone, die einem Pyrolyseprodukt zugeordnet werden kann. Die optimale Temperatur beträgt 250° C. Die Zonengröße entspricht der von ca. 30 µg. Es werden also ca. 60 % der ursprünglichen Substanzmenge transferiert.

In Abbildung B zeigt sich, daß 90 Sekunden die optimale Zeit für die T.A.S.-Auftragung ist. Bei längerer Verweildauer tritt auch hier das Pyrolyseprodukt im hRf-Bereich (85 - 90) auf.

Taractan(R)

WHO.: Chlorprothixen

BST.: Trans-2Chlor-9-[3 dimethylamino-propyliden]-1-thioxanthen (Hydrochlorid)

Konsistenz: schwach gelbes kristallines Pulver

Schmelzpunkt: 98° C

Dosis: 600 mg/pro die

Toxizität: 2 - 5 g sind tödlich

LD_{50} oral bei Ratten 380 mg/kg Körpergewicht

Vergiftungen:

Bei zwei beschriebenen Vergiftungsfällen lag das Alter der Vergifteten bei 3 bzw. 46 Jahren. Ein Patient starb, während der andere sich langsam erholte (8) (23).

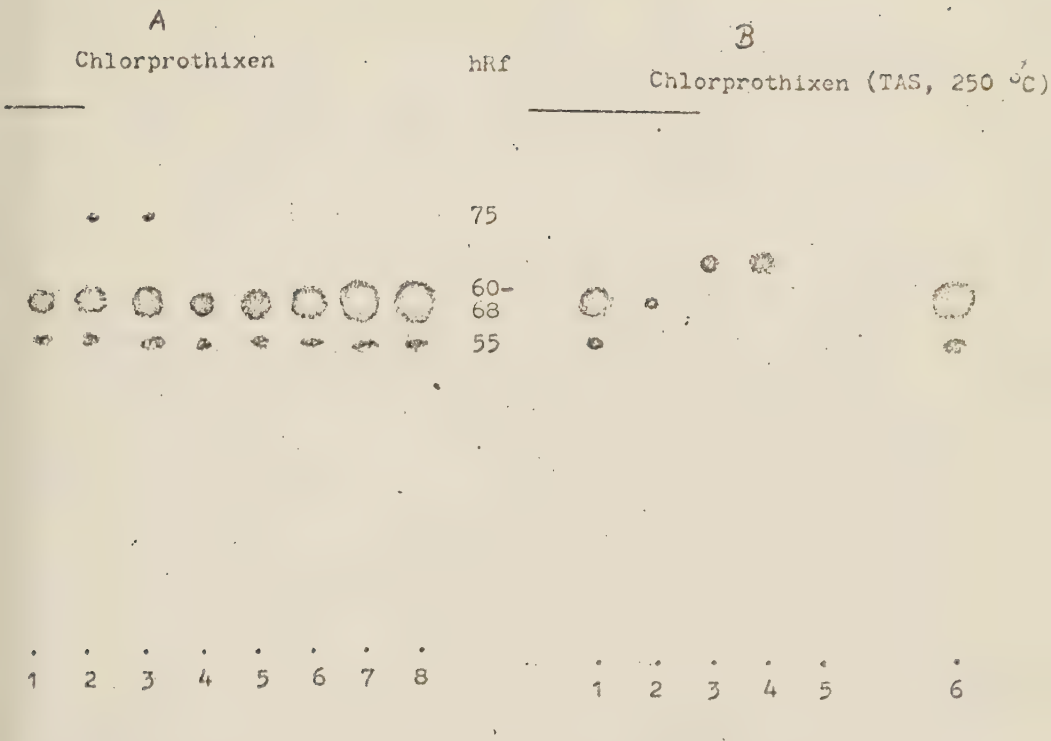

Abbildung 4: Dünnschichtchromatogramm von Chlorprothixen

A) T.A.S.-Auftragung zur Ermittlung der optimalen Temperatur.

B) T.A.S.-Auftragung bei der optimalen Temperatur zur Ermittlung der günstigsten Verweilzeit.

Es gelten die auf den Seiten 6 und 7 erwähnten Standardbedingungen mit Ausnahme des Fließmittels: Benzol-Dioxan-Aceton und Ammoniak 25 proz. (50 20 28 2)

Beschreibung der D.C-Platte:

Bei der T.A.S.-Auftragung der Chromatogramme A1 - 3 erkennt man, daß die optimale Temperatur 250° oder 300° C beträgt. Die Chromatogramme bei den oben genannten Temperaturen zeigen im hRf-Bereich

(75) Spuren von Zersetzungsprodukten. Die Größe der Substanzzonen bei 250° und 300° C liegt zwischen den Zonen von 20 und 30 µg. Es werden demnach ca. 50 % transferiert.
Aus Abbildung B ersieht man die optimale Verweilzeit von 60 Sekunden. Bei längerem Aufdampfen treten Pyrolyseprodukte auf.

Tofranil(R)

WHO.: Imipramin

BST.: 5-[3-Dimethylaminopropyl]10,11, dihydro 5H-dibenz(b,f) azepin Hydrochlorid

Konsistenz: weißes kristallines Pulver

Schmelzpunkt: 170° - 174° C

Dosis: 200 mg/pro die

Toxizität: Vergiftungsfall eines Erwachsenen bei 750 mg

LD_{50} oral bei Ratten 682 mg/kg Körpergewicht

Vergiftungen:

Aus der Vielzahl der Vergiftungen wurden einige Fälle herausgegriffen, wobei das Alter der Vergifteten zwischen 19 Monaten und 46 Jahren lag. Drei Patienten starben. Die anderen erholten sich (1) (2) (4) (9) (16) (18) (19) (21) (22).

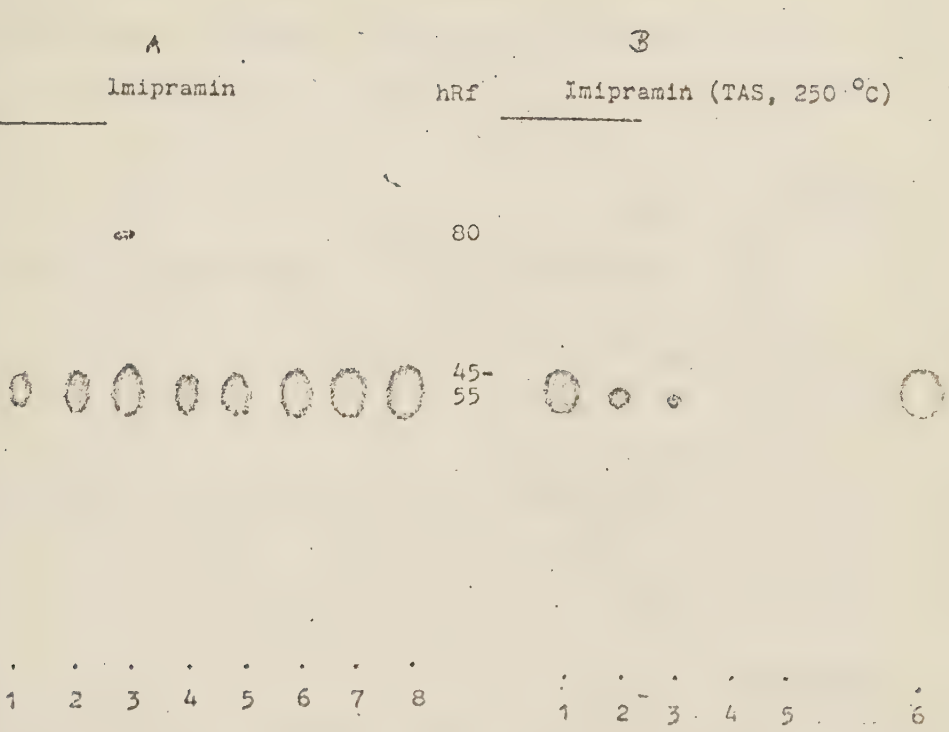

Abbildung 5: Dünnschichtchromatogramm von Imipramin

A) T.A.S.-Auftragung zur Ermittlung der optimalen Temperatur.

B) T.A.S.-Auftragung bei der optimalen Temperatur zur Ermittlung der günstigsten Verweilzeit.

Es gelten die auf den Seiten 6 und 7 erwähnten Standardbedingungen mit Ausnahme des Fließmittels: Benzol-Dioxan-Aceton und Ammoniak 25 proz. (50 20 28 2)

Beschreibung der D.C.-Platte:

Aus den Chromatogrammen der T.A.S.-Auftragung (A 1 - 3) erkennt man die optimale Auftragetemperatur von 250° und 300° C. Die Zonengröße im hRf-Bereich (45 - 55), die bei 300° C auftritt, kann mit

der von ca. 30 µg verglichen werden (ca. 60 %).
Das Chromatogramm B zeigt, daß nach 90 Sekunden der Aufdampfvorgang beendet ist.

Librium(R)

WHO.: Chlordiazepoxid

Bst.: 7-Chlor-2-methylamino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxid, Hydrochlorid

Konsistenz: kristallines, farbloses Pulver

Schmelzpunkt: 236° C

Dosis: bis 100 mg/die

Toxizität: Bei einer Oberdosis von 500 mg wurde bei der Leiche ein Plasmaspiegel von 2,5 mg % gefunden.

LD_{50} oral bei Ratten betrug 1260 mg/kg Körpergewicht.

Vergiftungen:

Als Modellfall für die in der Literatur angegebenen Vergiftungen seien die Fälle eines 11jährigen Jungen und einer 23jährigen Frau beschrieben. Der Junge hatte eine unbekannte Menge Librium(R) zu sich genommen, die Frau 600 mg. Es kam in beiden Fällen zu den genannten Nebenwirkungen und anschließend rascher Genesung (14) (24).

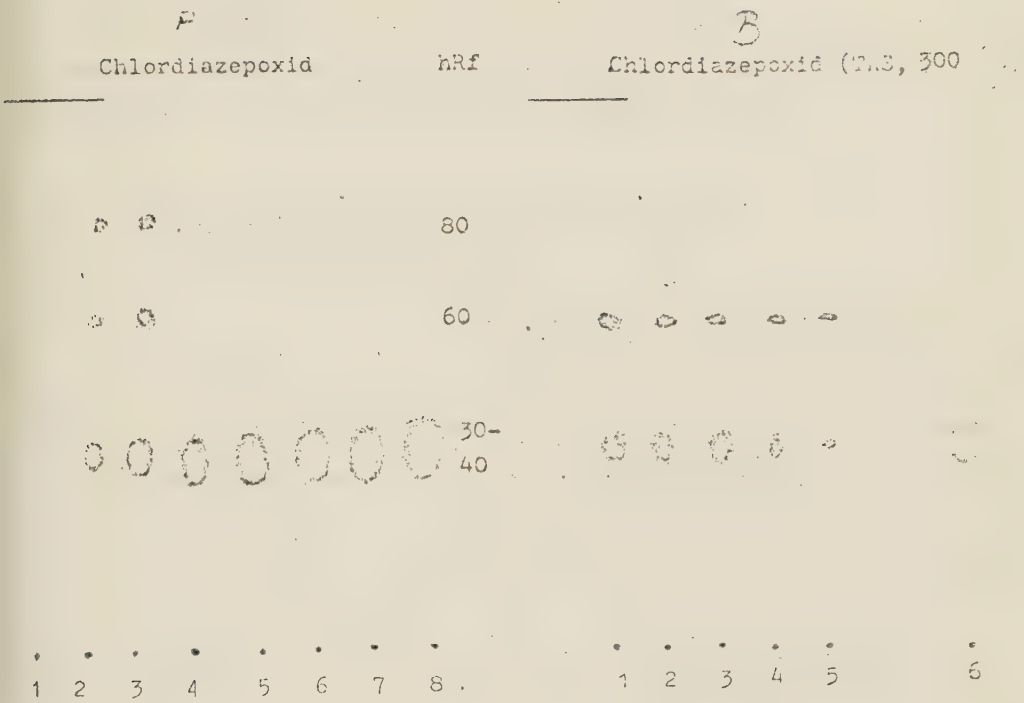

Abbildung 6: Dünnschichtchromatogramm von Chlordiazepoxid

A) T.A.S.-Auftragung zur Ermittlung der optimalen Temperatur.

B) T.A.S.-Auftragung bei der optimalen Temperatur zur Ermittlung der günstigsten Verweilzeit.

Es gelten die auf den Seiten 6 und 7 erwähnten Standardbedingungen mit Ausnahme des Fließmittels: Benzol-Dioxan-Aceton und Ammoniak 25 proz. (50 20 28 2)

Beschreibung der D.C.-Platte:

Man erkennt aus den Chromatogrammen der T.A.S.-Auftragung (A 1-3), daß bei 200° C keine Substanz transferiert wird. Bei 250° und 300° C ist je eine Zone im hRf-Bereich 30 - 40 nachweisbar, die mit der

Vergleichslösung übereinstimmt. Die optimale Temperatur beträgt 300° C, jedoch beträgt die transferierte Substanzmenge weniger als 10 µg (weniger als 20 %). Bei den Chromatogrammen A 2 und 3 treten im hRf-Bereich 60 - 80 Zonen auf, die als Pyrolyseprodukte gewertet werden müssen.

Aus Abbildung 8 ersieht man die günstigste Verweildauer von 2 Minuten.

Serpasil(R)

WHO.: Reserpin

Bst.: 18-O-(3,4,5Trimethoxy-benzoyl-methylreserpinsäure)

Konsistenz: weißes, kristallines Pulver, das bei Licht langsam nachdunkelt.

Schmelzpunkt: 270° C

Dosis: 5 mg täglich

Toxizität:

LD_{50} oral bei Mäusen 390 mg/kg Körpergewicht.

Vergiftungen:

Bei den drei Vergiftungen, die aus der Vielzahl der in der Literatur angegebenen Fälle ausgesucht wurden, kam es zu rascher Genesung (15) (30) (32)

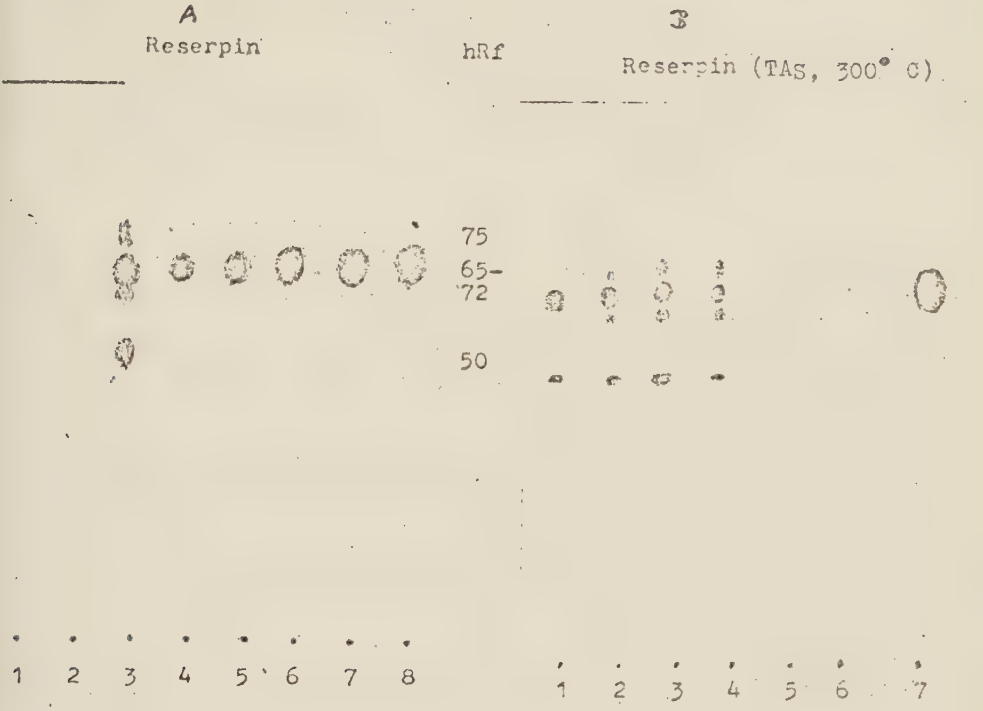

Abbildung 7: Dünnschichtchromatogramm von Reserpin

A) T.A.S.-Auftragung zur Ermittlung der optimalen Temperatur.

B) T.A.S.-Auftragung bei der optimalen Temperatur zur Ermittlung der günstigsten Verweilzeit.

Es gelten die auf den Seiten 6 und 7 erwähnten Standardbedingungen mit Ausnahme des Lösungsmittels für Reserpin. Es wurde statt Methanol Aceton genommen.

Beschreibung der D.C.-Platte:

Bei den T.A.S.-Auftragungen A 1-3 werden bei den Temperaturen 200° und 250° C keine Substanzmengen übertragen. Bei 300° C transferiert eine dem Reserpin entsprechende Zone (hRf-Bereich 65 - 72). Der Fleck-

größe nach zu urteilen, werden etwa 20 µg (etwa 40 %) übertragen. Im Chromatogramm A3 (T.A.S. 300° C) treten im hRf-Bereich 50 - 70 größere Mengen Zersetzungsprodukte auf.
Wie aus Chromatogramm B zu ersehen ist, beträgt die optimale Verweilzeit 90 Sekunden.

Novocain(R)

WHO.: Procain
Bst.: 4-Aminobenzoesäure-[2diäthyl-amino-ethylester]
Konsistenz: weißes kristallines Pulver
Schmelzpunkt: 154 - 156° C
Toxizität: Nach Injektion von 10 mg wurde der Tod eines Patienten beschrieben.
LD_{50} oral bei Mäusen beträgt 500 mg/kg Körpergewicht.

Vergiftungen:

Von den in der Literaur angegebenen Vergiftungsfällen werden einige herausgegriffen (7) (10) (11). So berichtet zum Beispiel R. A. Hohlfeld über 106 Vergiftungen, von denen 31 tödlich verliefen (12).

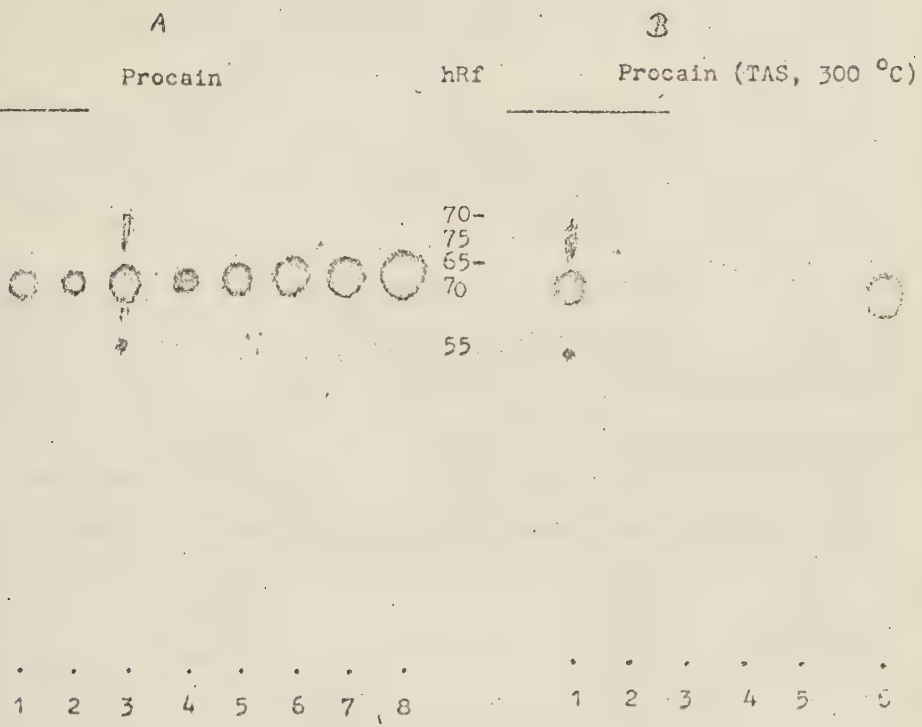

Abbildung 8: Dünnschichtchromatogramm von Procain

A) T.A.S.-Auftragung zur Ermittlung der optimalen Temperatur.

B) T.A.S.-Auftragung bei der optimalen Temperatur zur Ermittlung der günstigsten Verweilzeit.

Es gelten die auf den Seiten 6 und 7 erwähnten Standardbedingungen.

Beschreibung der D.C.-Platte:

Wie man aus den Chromatogrammen A1 - A3 der T.A.S.-Auftragung sieht, ist die meiste Substanzmenge bei 300° C transferiert. Die dabei auftretenden Substanzzonen (hRf-Bereich 65 - 70) stimmen in ihrer Fleckgröße mit der Substanz von 20 µg ungefähr überein.

Es werden demnach ca. 40 % übertragen. Bei diesen Temperaturen (300° C) treten geringe Mengen Zersetzungsprodukte im hRf-Bereich 70 - 75 und 55 auf.

Aus Abbildung B ist zu erkennen, daß nach 30 Sekunden die gesamte transferierbare Substanz auf der D.C.-Platte aufgedampft ist.

Antipyrin(R)

WHO.: Phenazon

Bst.: 5-Oxo-2,3-dimethyl-1-3-pyrazolin

Konsistenz: weißes, kristallines Pulver

Schmelzpunkt: 111 - 113° C

Dosis: bis 600 mg täglich

Toxizität: 5 - 30 g bei einem Erwachsenen

LD_{50} oral bei Ratten 1,8 g/kg Körpergewicht

Vergiftungsfälle:

Es werden hier drei Vergiftungsfälle bei Kindern aufgeführt. Bei zwei Kindern kam es zur raschen Genesung, während das andere Kind [illegible]llabierte, cyanotisch wurde und verstarb (6).

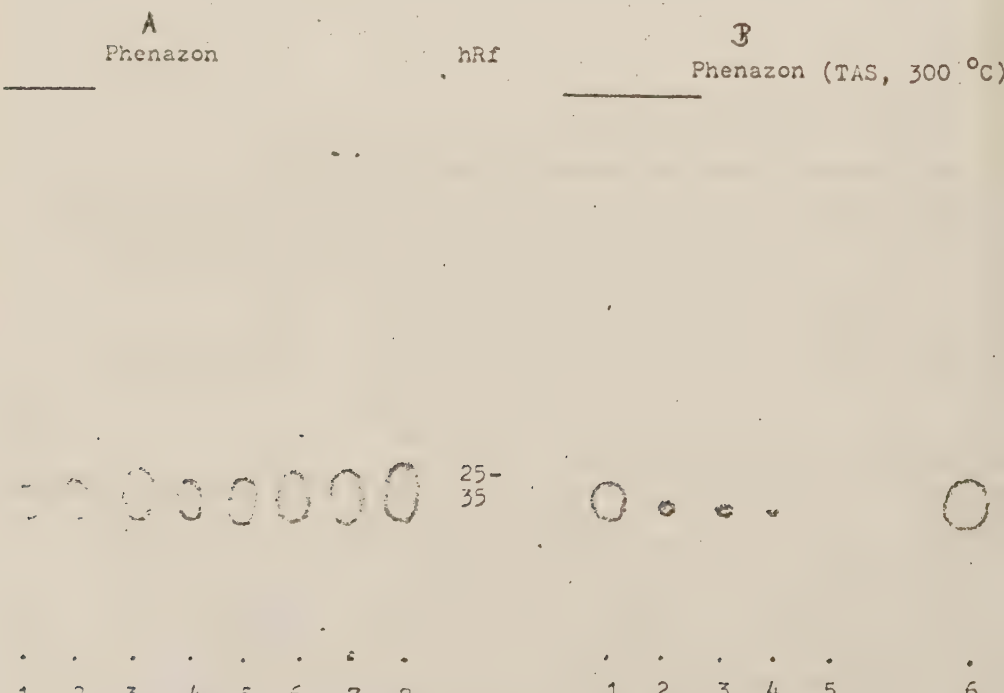

Abbildung 9: Dünnschichtchromatogramm von Phenazon

A) T.A.S.-Auftragung zur Ermittlung der optimalen Temperatur.

B) T.A.S.-Auftragung bei der optimalen Temperatur zur Ermittlung der günstigsten Verweilzeit.

Es gelten die auf den Seiten 6 und 7 erwähnten Standardbedingungen mit Ausnahme des Fließmittels: Benzol-Dioxan-Aceton und Ammoniak 25 proz. (50 20 28 2)

Beschreibung der D.C.-Platte:

Auf der Platte A1 - A3 der T.A.S.-Auftragung ergibt sich, daß die optimale Temperatur 300° C beträgt. Die dabei auftretenden Substanzzonen im hRf-Bereich 25 - 35 stimmen mit den Zonen von 30 µg ungefähr überein (ca. 60 %).

Die günstigste Verweilzeit beträgt 120 Sekunden wie aus der Abbildung B zu ersehen ist.

Coffein

WHO.: Coffein

Bst.: 1.3.7. Trimethyl-Xanthin

Schmelzpunkt: 236° C

Konsistenz: weißes Pulver od. weiße, glänzende Nadeln

Dosis: bis 300 mg/die

Toxizität: kein Todesfall berichtet

LD_{50} oral bei Ratten 200 - 250 mg/kg

Vergiftungen:

Es werden zwei Coffeinvergiftungen aufgeführt, bei denen es zu rascher Genesung kam (17) (26).

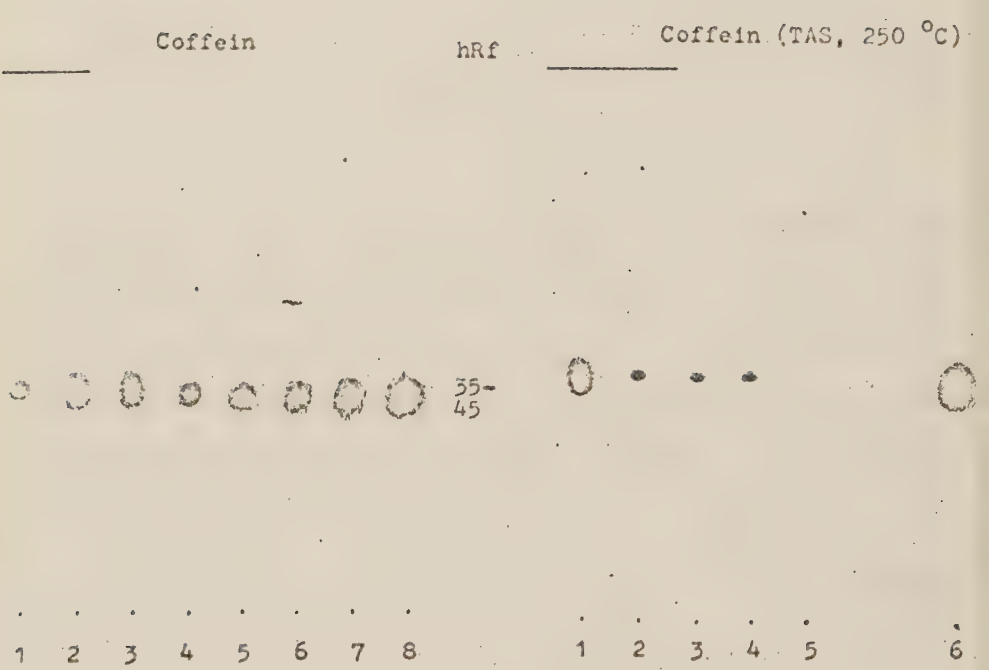

Abbildung 10: Dünnschichtchromatogramm von Coffein

A) T.A.S.-Auftragung zur Ermittlung der optimalen Temperatur.

B) T.A.S.-Auftragung zur Ermittlung der günstigsten Verweilzeit.

Es gelten die auf den Seiten 6 und 7 erwähnten Standardbedingungen mit Ausnahme des Fließmittels: Benzol-Dioxan-Aceton und Ammoniak 25 proz. (50 20 28 2)

Beschreibung der D.C.-Platte:

Man erkennt auf der D.C.-Platte A1 - A3 der T.A.S.-Auftragung die optimale Temperatur. Sie liegt zwischen 250° und 300° C. Die dabei auftretenden Substanzzonen hRf-35-40 stimmen in ihrer Fleckgröße mit denen von 30 µg ungefähr überein (ca. 60%).

Bei den Chromatogrammen 1 - 4 ist nach 120 Sekunden die gesamte transferierbare Substanz auf die D.C.-Platte aufgedampft.

Zusammenfassende Beurteilung der Chromatogramme:

Unzersetzt transferierbar sind Phenazon, Coffein und Imipramin. Geringe Zersetzungsprodukte, die jedoch vernachlässigt werden können, treten bei Chlorprothixen und Promazin auf.

Bei Promethazin, Procain, Chlordiazepoxid und Reserpin treten Pyrolyseprodukte in größeren Mengen auf. Das Hauptprodukt im Kondensat ist jedoch die eingesetzte Substanz. Weiterhin war festzustellen, daß nur ein Teil der eingesetzten Substanzmenge, auch der unzersetzt flüchtigen Arzneistoffe, auf der Dünnschichtplatte transferiert wurde.

Die Arzneimittel waren durch den T.A.S.-Ofen mit den oben genannten Einschränkungen auf die D.C.-Platte gut transferierbar. Es erhebt sich die Frage, inwieweit diese Methode zum Transfer von Giftstoffen aus biologischem Material (Leber, Muskel und Mageninhalt) geeignet ist. Zu diesen Versuchen wurden weibliche Spracque Dawley Ratten gebraucht. Um den bei tödlichen Vergiftungen vorliegenden Befund im Tierversuch nachzuvollziehen, wurde den Ratten mit der Schlundsonde oral 2 x LD_{50} verabreicht (2 x LD_{50} in 2,0 ml Wasser als Lösung).

Die experimentelle Oberprüfung der vorher in vitro getesteten Reinsubstanzen hat sich auf folgende Substanzen beschränkt: Promethazin, Imipramin, Procain und Chlorprothixen. Auf die Organuntersuchung aller in vitro durchgetesteten Arzneimittel wurde verzichtet, da der Transfer von Arzneimitteln aus Organmaterial mit der T.A.S.-Auftragung im allgemeinen überprüft werden sollte. Der Transfer und der anschließende Nachweis eines bestimmten Arzneimittels sind ab-

hängig von der im biologischen Material vorhandenen Substanzkonzentration und Thermostabilität. Die T.A.S.-Auftragungen von biologischem Material wurden bei den zuvor mit Hilfe der Reinsubstanzen ermittelten optimalen Temperatur und Verweilzeit durchgeführt. Der Nachweis erfolgte analog zu den Versuchen mit den Reinsubstanzen durch die Dünnschichtchromatographie.

Tierversuche:

Promethazin:

Versuchstier	Gewicht	Geschlecht	Verfütterte Dosis	Tod nach:
Ratte (1)	427 g	weibl.	$2xLD_{50}$	
Ratte (2)	422 g	weibl.	$2xLD_{50}$	6 Stunden durch Halsquetschung.
Ratte (3)	438 g	weibl.	$2xLD_{50}$	

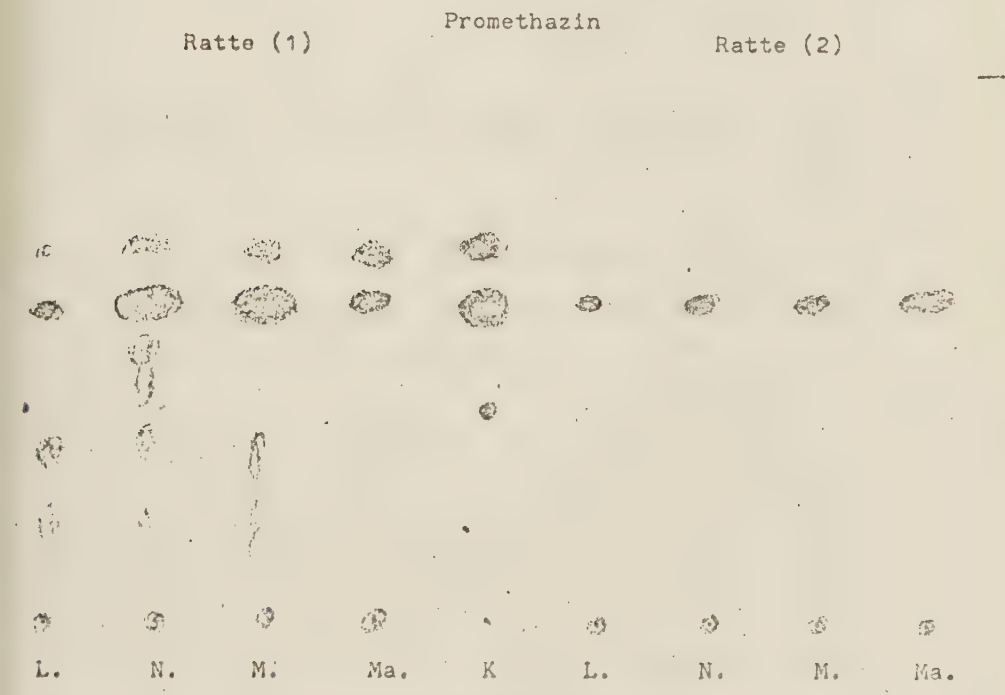

Abbildung 11: Dünnschichtchromatogramm der T.A.S.-Auftragung von biologischem Material.

1) Auftragung:

1. T.A.S.-Bedingungen: 250° C 90 Sekunden

2. Chromatogramm A von Ratte (1)

L =Leber (500 mg)

N = Niere (500 mg)

M = Muskel (500 mg)

Ma = Mageninhalt (500 mg)

K = Kontrollsubstanz 5µl (50 µg) 1 proz. Lösung in Methanol.

Chromatogramm B von Ratte (2)

L = Leber

N = Niere (500 mg)

M = Muskel (500 mg)

Ma = Mageninhalt (500 mg)

II) Es gelten die auf den Seiten 6 und 7 erwähnten Standardbedingungen.

III) Beschreibung der D.C.-Platte:

Auf den Chromatogrammen der Leber, Niere, Muskel und Mageninhalt ist eine Zone zu erkennen, die mit derjenigen der Vergleichssubstanz aller Ratten übereinstimmt. Die Größe der Substanzzonen bei den einzelnen Tiergeweben ist verschieden. In dem oben beschriebenen hRf-Bereich treten bei den gleichen Organgeweben und Muskulatur eines unbehandelten Kontrolltieres keine Zonen auf. Beim Besprühen mit Dragendorffs-Reagenz (28) färbten sich auf den Chromatogrammen des biologischen Materials der vergifteten Tiere die auf gleicher Höhe mit der Vergleichssubstanz liegenden fluoreszenzmindernden Zonen wie die Vergleichssubstanz orangerot-braun an. Dadurch war ein weiterer Beweis für die Identität der fraglichen Zonen auf den Chromatogrammen des biologischen Materials mit Promethazin gegeben. Daraus ersieht man, daß Arzneimittel aus den oben beschriebenen Geweben mit der T.A.S.-Methode und an-

schließender D.C. nachweisbar sind.

Auf den Chromatogrammen erkennt man weiterhin in Startnähe mehrere fluoreszenzmindernde Zonen, die auf Pyrolyseprodukte schließen lassen. Zurückliegende Untersuchungen an zwei weiteren Tieren zeigen das gleiche Ergebnis.

Chlorprothixen:

Versuchstier	Gewicht	Geschlecht	Verfütterte Dosis	Tod nach:
Ratte (1)	370 g	weibl.	$2 \times LD_{50}$	5 Stunden
Ratte (2)	385 g	weibl.	$2 \times LD_{50}$	durch Hals-
Ratte (3)	380 g	weibl.	$2 \times LD_{50}$	markquetschung

Chlorprothixen

Ratte (1) Ratte(2)

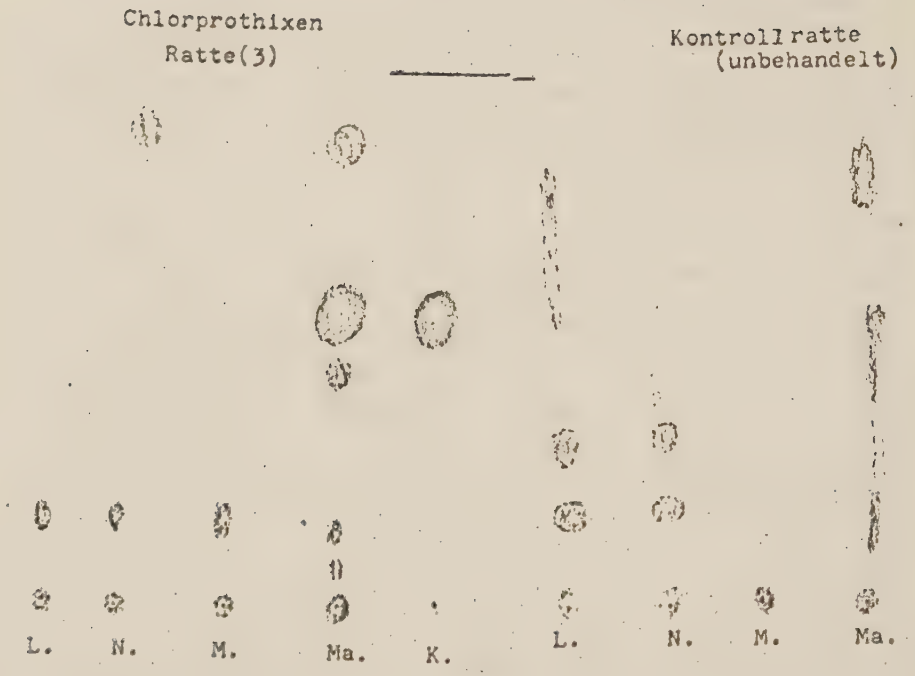

Abbildung 12: Dünnschichtchromatogramm der T.A.S.-Auftragung aus verschiedenen biologischen Materialien.

I) Auftragung: Siehe Seiten 25 und 26 .
T.A.S.-Bedingungen: 250° C 90 Sekunden

II) Es gelten die auf den Seiten 6 und 7 erwähnten Standardbedingungen mit Ausnahme des Fließmittels: Benzol-Dioxan-Aceton und Ammoniak 25 proz. (50 20 28 2)

III) Beschreibung der D.C.-Platte:

Aus den Chromatogrammen der T.A.S.-Auftragung, die von verschiedenen Geweben der Versuchstiere angefertigt wurden, sieht man, daß Zonen, die dem hRf-Wert von Chlorprothixen entsprechen, aus dem Mageninhalt aller Versuchstiere gefunden wurden. In Leber, Niere und Muskel sieht man im gleichen hRf-Bereich

eine schwach fluoreszenzmindernde Zone, die auf das mögliche Vorkommen in geringen Mengen schließen läßt. Beim Besprühen des Chromatogramms mit Dragendorff's Reagenz färbten sich die Zonen orange-rot-braun an. Auch auf den Chromatogrammen der T.A.S.-Auftragungen von Leber, Niere und Muskel traten im hRf-Bereich des Chlorprothixens schwach orangefarbene Zonen auf. Jedoch läßt das auch keine endgültige Aussage über das Vorhandensein des Arzneimittels in den entsprechenden Geweben zu.

Anmerkung:

Der unterschiedliche hRf-Wert von Chlorprothixen auf den Chromatogrammen der Reinsubstanz (Abbildung 4) und auf den Chromatogrammen der Tierversuche (Abbildung 12) ist auf Mehrfachverwendung des Fließmittels zurückzuführen. Da im vorliegenden Fall keine D.C.-Trennung von Arzneimitteln erarbeitet werden sollte, ist dieser hRf-Unterschied belanglos, da bei den Tierversuchen Chlorprothixen als Vergleichssubstanz mitchromatographiert wurde.

Bei einem Versuchstier fehlen in diesem hRf-Bereich die fluoreszenzmindernden Zonen.

Aus den Chromatogrammen der verschiedenen Gewebe eines unbehandelten Kontrolltieres tritt in dem oben beschriebenen hRf-Bereich des Chloprothixens kein Pyrolyseprodukt auf.

Imipramin:

Versuchstier	Gewicht	Geschlecht	Verfütterte Dosis	Tod nach:
Ratte (1)	395 g	weibl.	$2xLD_{50}$	35 - 40 Min.
Ratte (2)	390 g	weibl.	$2xLD_{50}$	durch Ver-
Ratte (3)	395 g	weibl.	$2xLD_{50}$	giftung

Abbildung 13: Dünnschichtchromatogramm der T.A.S.-Auftragung aus verschiedenen biologischen Materialien.

I) Auftragung Siehe Seiten 25 und 26.

T.A.S.-Bedingungen: 250° C 90 Sekunden

II) Es gelten die auf den Seiten 6 und 7 erwähnten Standardbedingungen mit Ausnahme des Fließmittels: Benzol-Dioxan-Aceton und Ammoniak 25 proz. (50 20 28 2)

III) Beschreibung der D.C.-Platte:

Auf der D.C.-Platte der T.A.S.-Auftragung der verschiedenen Tiergewebe ist zu erkennen, daß im hRf-Bereich des Imipramins entsprechende Zonen auftreten. Diese Zonen sind in den Gewebschromatogrammen eines unbehandelten Kontrolltieres nicht nachweisbar. Um die Identität der Zonen sicherzustellen, wurde mit Dragendorff's Reagenz besprüht. Da die vermutlich identischen Substanzzonen sich wie die Kontrollsubstanz gleich anfärben, ist dies als weiterer Beweis zu werten.

Procain:

Versuchstier:	Gewicht	Geschlecht	Verfütterte Dosis	Tod nach:
Ratte (1)	345 g	weibl.	$2xLD_{50}$	1 - 2 Min.
Ratte (2)	350 g	weibl.	$2xLD_{50}$	durch Ver-
Ratte (3)	350 g	weibl.	$2xLD_{50}$	giftung

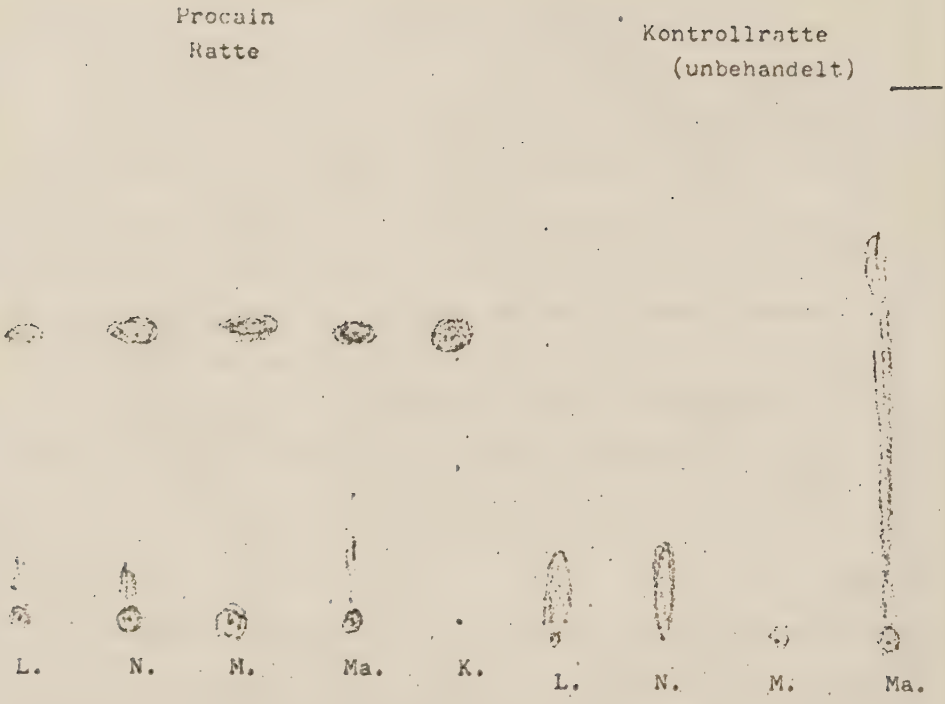

Abbildung 14: Dünnschichtchromatogramm der T.A.S.-Auftragung aus verschiedenen biologischen Materialien.

Anmerkung:

Die unterschiedlichen hRf-Werte von Procain auf den Chromatogrammen der Reinsubstanz (Abbildung 8) und den Chromatogrammen der Tierversuche (Abbildung 14) ist auf Mehrfachverwendung des Fließmittels zurückzuführen.

I) Auftragung: Siehe Seiten 25 und 26.
T.A.S.-Bedingungen: 300° C 90 Sekunden.

II) Es gelten die auf den Seiten 6 und 7 erwähnten Standardbedingungen.

III) Beschreibung der D.C.-Platte:

Auf der D.C.-Platte der T.A.S.-Auftragung der verschiedenen

Organgewebe ist zu sehen, daß im hRf-Bereich des Procains entsprechende Zonen auftreten. Diese Zonen sind in den Gewebschromatogrammen eines unbehandelten Kontrolltieres nicht nachweisbar.

Zusammenfassende Beurteilung der Chromatogramme:

Bei der T.A.S.-Auftragung der Tiergewebe ist eindeutig zu erkennen, daß aus dem Mageninhalt aller Versuchstiere die gesuchte Substanz nachweisbar gewesen ist. Eine eindeutiger Nachweis von Arzneimitteln war in den Geweben wie Leber, Niere und Muskel möglich, nur bei einem Versuchstier gelang der Nachweis aus den oben beschriebenen Organen nicht.

Zu einem endgültigen Identitätsbeweis bedarf es natürlich noch weiterer Verfahren, so zum Beispiel Dünnschichtchromatographie unter anderen Bedingungen; Kombination der fraglichen Zonen mit spektroskopischen Methoden zum Beispiel D.C.-UV Transfer und D.C.-IR Transfer. Ferner kann zur weiteren Absicherung die Gaschromatographie des aufgearbeiteten Extraktes herangezogen werden.

Todesfall durch Pantocain$^{(R)}$

Eine 23-jährige Frau verstarb etwa 30 Minuten nach einer i.v.-Injektion eines Arzneistoffes, der bei einem Apothekeneinbruch erbeutet worden war. Teile dieser Substanz wurden sichergestellt und später als Pantocain$^{(R)}$ (p-Butyl-aminobenzoyldimethylaminoäthanol) identifiziert. Bei der anschließenden Sektion konnten makroskopisch keine pathologischen Befunde erhoben werden. Die normale Flüssig-Flüssig-Extraktion der Organe Leber und Niere und anschließende gaschromatographische Analyse brachten keinen Nachweis des unveränderten Wirkstoffes. Es wurde daher versucht, mit dem T.A.S.-Verfahren und anschließender D.C. aus Leber und Niere den unveränderten Wirkstoff nachzuweisen.

Vergiftung mit Pantocain(R)

Abbildung 15: Dünnschichtchromatogramm der T.A.S.-Auftragung von einem Vergiftungsfall mit Pantocain(R)

I) Auftragung: Siehe Seiten 25 und 26.

II) T.A.S.-Bedingungen: 300° C 90 Sekunden.

III) Es gelten die auf den Seiten 6 und 7 erwähnten Standardbedingungen.

IV) Beschreibung der D.C.-Platte:

Wie man auf den Chromatogrammen der T.A.S.-Auftragungen sieht ist Pantocain(R) nicht aus den Geweben Leber und Niere nachweisbar. Als mögliche Ursache für den nichtgelungenen Nachweis wäre zu nennen, daß das Pantocain(R), das i.v. injiziert wurde, durch Esterasen im Blut gespalten wurde, somit nicht mehr flüchtig war und durch das T.A.S.-Verfahren und anschließender Dünnschichtchromatographie nicht mehr nachgewiesen werden konnte.

Diskussion

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, das T.A.S.-Verfahren (Thermo-Mikro-Abtrennverfahren nach Stahl) einerseits auf die Verwendung des Transfers von Arzneimittelwirkstoffen auf die D.C.-Platte zu testen, andererseits auf die Brauchbarkeit zur Ermittlung dieser Medikamente aus biologischem Material wie zum Beispiel Niere, Leber, Muskel und Mageninhalt zu untersuchen.

Eine weitere Frage war, ob durch das T.A.S.-Verfahren eine Vereinfachung und eine Zeitersparnis beim Nachweis von toxischen Substanzen im organischen Gewebe im Rahmen forensischer Untersuchung erreicht werden kann.

Folgende Vorteile des T.A.S.-Verfahrens sind zu nennen:

Wie aus den vorliegenden Ergebnissen dieser Arbeit zu ersehen ist, ist das T.A.S.-Verfahren zum schnellen Nachweis der Wirkstoffe Promethazin, Promazin, Chlorprothixen, Chlordiazepoxid, Reserpin, Procain, Phenazon und Coffein geeignet. Anhand der durchgeführten Tierversuche wurde bewiesen, daß bei Untersuchungen von biologischem Material bei bekannten Vergiftungsmitteln langwierige Zwischenreinigung und die übliche Flüssig-Flüssig-Extraktion der Substanz entfallen.

Es zeigt sich, daß der Transfer aller getesteten Medikamente schnell aus dem Mageninhalt der Ratten nachweisbar ist. Bei Procain, Imipramin und Promethazin waren darüber hinaus aufgedampfte Vergiftungsmittel aus Niere, Leber und Muskulatur auf dem Chromatogramm zu erkennen.

Das Chromatogramm der Pyrolyseprodukte einer sich zersetzenden Substanz in der Art eines "Fingerprint" kann auf die Identität des gesuchten Stoffes schließen lassen.

Ferner sollten die Handlichkeit, die einfache Bedienung und der

leichte Transport des Gerätes nicht unerwähnt bleiben. So kann der Rechtsmediziner auch bei einer auswärtigen Sektion eine erste Bestätigung über die mutmaßlich einverleibte Substanz erhalten.

Als Nachteile wären zu nennen:

Bei negativem Untersuchungsergebnis kann eine Vergiftung nicht ausgeschlossen werden, denn das T.A.S.-Verfahren ist nur anwendbar, bei genügend hoher Konzentration von transferierbaren (verdampfenden) körperfremden Substanzen im Organ. Zum anderen dient das T.A.S.-Verfahren nur als Erstuntersuchung und schließt weitere Untersuchungen in der forensischen Medizin nicht aus.

Weiterhin wäre zu erwähnen, daß die Sublimation sich nicht nur auf den gesuchten Giftstoff beschränkt, sondern auch auf andere Substanzen wie z. B. flüchtige Pyrolyseprodukte von organischem Material. Diese werden beim Transfer ebenfalls auf die D.C.-Platte aufgedampft und können, falls sie im gleichen hRf-Bereich wie der Arzneistoff liegen, zu Fehlschlüssen führen.

Bei Untersuchungen von biologischem Gewebe ist wegen des hohen Wassergenaltes in Intervallen aufzudampfen, da der Startpunkt auf der D.C.-Platte sonst durch den Wasserdampf zu groß werden könnte. Daher sind die Startzonen vor Beginn des eigentlichen Chromatographievorgangs zu trocknen. Diesen Nachteil kann man umgehen, wenn die Organteile im Brutschrank getrocknet werden würden, was jedoch den vorher erwähnten Zeitgewinn in Frage stellen würde.

Ferner müßten das zur Vergiftung benutzte Arzneimittel und dessen T.A.S.-Bedingungen bekannt sein.

Daher erscheint die T.A.S.-Methode in der forensischen Medizin geeignet für solche Vergiftungsfälle, bei denen die toxische Verbindung bekannt ist und in genügend hoher Konzentration vorliegt. Sie kann jedoch nur dazu dienen, bei der Untersuchung eine erste Bestätigung zu erlangen.

Zusammenfassung

Zu untersuchen war, ob durch das Thermo-Mikro-Abtrenn-Transfer- und Abgabeverfahren nach STAHL eine Arbeitserleichterung im Nachweis von Arzneimitteln erzielt werden kann.

Es wurden aus der Vielzahl von Medikamenten neun Mittel ausgesucht. Die Substanzen waren mit Hilfe des T.A.S.-Verfahrens unzersetzt transferierbar. In der gleichen Versuchsreihe wurde die zum Transfer optimale Temperatur ermittelt. Ferner wurde bei der optimalen Temperatur der Einfluß der Verweilzeit der Probe im T.A.S.-Ofen auf die Menge der transferierten Substanz untersucht. Es folgten Rattenversuche mit vier von den neun beschriebenen Medikamenten. Die Substanzen waren sowohl aus der Leber als auch aus den Nieren der Tiere mit Hilfe des T.A.S.-Ofens nachweisbar, sofern die doppelte LD_{50} zur Anwendung kam.

Die Möglichkeiten und Grenzen der Anwendbarkeit des T.A.S.-Verfahrens wurden kritisch besprochen.

Literaturverzeichnis:

1. ALAJEM, N. and ALBAGLI, C., Severe Imipramine Poisoning in an Infant
Amer. J. Dis. child. 103 (1962): 702

2. ANDRES, de, M. S. Intoxicacion mortal por tofranil
Bol. Inform. Asoc. nac. Med. forens. (Madr.) 10 (1960): 19 - 26
Zit. aus: Dtsch., Z. ges. gerichtl. Med. 52 (1961): 141

3. BASILE, L. MAROZZI, E. Studio Tossicologico su un caso di avelenamento suicidiario da promazin
Riv. Med. leg. Legislaz sanit. 2 (1960): 459 - 476
Zit. aus: Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 52 (1961): 327

4. BRUGSCH, H. Akute Tofranil-Vergiftungen im Kindesalter
Paediat. Prax. 3 (1964): 101

5. CLARKE, E. G. C. Isolation and Identification of Drugs
The Pharmaceutical Press, London 1969

6. COMBY, J. Phenazon, Antipyrin
Zbl. inn. Med. 17 (1896): 142

7. DENNIG, H. und SCHWOERER, W. Akute Procainvergiftung bei Anwendung von Depot Penicillin
Dtsch. med. Wschr. 88 (1963/I): 532

8. FREUND, K. J., EBERHARDT, H. u. LIEBALDT, G. Tödliche Vergiftungen mit Chlorprothixen
Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 54 (1963/64): 297 - 303

9. GILES, H. Mc. C. M. B., M. R. C. P. D. Ch.
Imipramine Poisoning in Childhood
Brit. med. J. (1963/II): 844

10. HAFERKORN, M.
Novocain-Vergiftung
Samml. Vergiftungsf. Vogel-Verlag, Berlin 5 (1934): 77

11. HANSEN, J. L.
Todesfall nach Novocain im Anschluß an eine Infiltration des Ganglion Stellatum
Samml. Vergiftungsf. Springer-Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg 12 (1941/43): 87

12. HOHLFELD, R. A.
Todes- und Vergiftungsfälle in praxi bei Lokalanaestesie mit Novocain
Arch. Toxikol. 14 (1952 - 54): 462

13. IPPEN, H.
Index Pharmacorum Synonyma
Struktur und Wirkung der organischen - chemischen Arzneistoffe
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart (1968)

14. KAELBLING, R. und CONRAD, F. G.
Agranulocytosis Due to Chlordiazepoxide Hydrochloride
J. Amer. med. Ass. 174 (1960): 1863

15. KAYSER, F.
Vergiftung mit Reserpin bei einem Kleinkind
Arch. Toxikol. 16 (1956 - 1957): 97 - 98

16. KIRCHMAIR, H. und GOLDBERG, K.
Suicidversuche mit Tofranil in Kombination mit Schlafmitteln
Med. Klin. 55 (1960/II): 1474

17. KRETSCHNER, W.
Coffein-Vergiftung
Samml. Vergiftungsf. 7 (1963): 53

18. LEE, F. I. — Imipramine overdosage report of a fatal case. Brit. med. J. (1961/I): 338 - 339

19. LEVEN, L. J. and LASCELLES, C. F. — Imipramine. Lancet. (1959/II): 675

20. NEGUS, D. u. HINDLE, W. — Promazine Overdosage. Brit. med. J. (1960/I): 1507

21. OBERSTEG, J. u. BÄUMLER, J. — Suicid mit dem Psychospharmakon Tofranil. Arch. Toxikol. 19 (1962): 339 - 344

22. PIETSCH, J., STOERMER, J. u. WOLF, H. — Vergiftungen mit Tofranil bei Kindern. Mschr. Kinderheilk., 111 Heft 7 (1963): 267

23. PLUMB, R. L. and SHELDON, W. J. — Ingestion of a toxic overdose of Chlorprothixene by a 3 year old, J. Pediet. 65 (1964): 458

24. SCHÄFER, S. — Chlordiazepoxid, Librium. Clin. Pediat. (Phila.) (1962/I): 103. Zit. aus: Vergiftungen im Kindesalter, Ferdinand Enke-Verlag, Stuttgart (1966): 265

25. SCHEBEK, K. — Atosilvergiftungen bei einem Kind. Kinderärztl. Prax. 22 (1954): 543

26. SPINOLA, C. — Coffein. Pediat. e. Pueric 2 (1932): 79. Zit. aus: Vergiftungen im Kindesalter Ferdinand Enke-Verlag, Stuttgart (1966): 99

27. STAHL, E. Chromatographische und mikroskopische Analysen von Drogen
Eine praktische Ergänzung für die Arzenibücher Europas
Verlag Gustav Fischer, Stuttgart, (1970)

28. STAHL, E. Dünnschichtchromatographie
Ein Laborhandbuch
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1967

29. STAHL, E. und FUCHS, J. Dünnschichtchromatographie zur Kennzeichnung von Arzneimitteldrogen
Dtsch. Apoth. Ztg. 34 (1968): 1227 - 1231

30. STIRKA, J. und STEPHAN, J. Reserpinvergiftungen bei Kleinkindern
Dtsch. med. Wschr. 82 (1957/II): 1963

31. SUNSHINE, J. Handbook of Analytical Toxicology
Chemical Rubber Co. Cleveland, Ohio (1969)

32. TREVOR, PHILLIPS Overdosis of Reserpin
Brit. med. J. (1955/II): 969

Lebenslauf

Am 15. 2. 1943 wurde ich, Michael Bürgel, als Sohn des Ehepaares Dr. med. Ernst Bürgel und Frau Ruth Bürgel, geborene Kistemann, in Bochum geboren.

1950 wurde ich in der Volksschule in Bochum eingeschult. Ab Frühjahr 1954 besuchte ich das Landschulheim Schloß Buldern in Buldern bei Münster. Dort legte ich am 25. 2. 1964 mein Abitur ab.

Mein Medizinstudium begann ich in Mainz an der Johannes-Gutenberg-Universität. Nach der ärztlichen Vorprüfung studierte ich in Innsbruck, anschließend ging ich nach Homburg, wo ich im Sommer 1970 meine ärztliche Prüfung ablegte.

Für wertvolle Anregungen danke ich Herrn Dr. M. Möller, Rechtsmedizin, sowie Herrn Dr. W. Schild, Institut für Pharmakognosie, Institut Professor Egon Stahl.

Die vorliegende Arbeit wurde auf
Anregung und unter Anleitung von
Herrn Professor Dr. med. H.-J. Wagner
im Institut für Rechtsmedizin der
Universität des Saarlandes in
Homburg angefertigt.